

L'OUABAINÉ

SON USAGE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Mai 1921

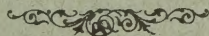
PAR

Wulfran AUBE

Né à Marseille (Bouches-du-Rhône), le 2 Septembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	VEDEL, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
		VIRES, professeur.		
		GAUSSEL, agrégé.		
		RIMBAUD.		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 91

L'OUABAINÉ

SON USAGE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 11 Mai 1921

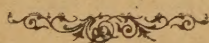
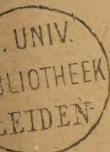
PAR

Wulfran AUBE

Né à Marseille (Bouches-du-Rhône), le 2 Septembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	VEDEL, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
		VIRES, professeur.		
		GAUSSEL, agrégé.		
		RIMBAUD.		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1921

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	}	MM. GILIS.
Histologie		VIALLETON
Physiologie		GRYNFELT
Physique médicale		HEDON.
Chimie biologique et médicale.....		IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales.....		DERRIEN, <i>doyen.</i>
Anatomie pathologique		GRANEL.
Microbiologie		MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales.....		LISBONNE
Pathologie interne		BOSC.
Thérapeutique et matière médicale.....		N...
Hygiène		VIRES.
Médecine légale et toxicologie.....		BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale		N...
Clinique chirurgicale		DUCAMP.
Clinique obstétricale		VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses...		TEDENAT.
Clinique ophtalmologique		FORGUE, <i>assesseur.</i>
Clinique des maladies des enfants.....		VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...		MAIRET.
Clinique gynécologique		TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires....		ESTOR.
		DE ROUVILLE.
		MOURET
		JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS et RODET

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie.....	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine.....	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	MARGAROT
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

Médecine ... }	MM. LEENHARDT.	Chirurgie..... }	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.		DELMAS (P.).
	MARGAROT.		GALAVIELLE.
Anatomie.....	DELMAS (J.)	Histoire natur. }	CABANNES.
Chimie.....	MESTREZAT	Physique..... }	PECH.

Examinateurs de la thèse:

MM. VEDEL, professeur, <i>président.</i>	MM. GAUSSEL, agrégé.
VIRES, professeur.	RIMBAUD.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MA FEMME

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MES COUSINS ET A MES COUSINES

W. AUBE.

A MON MAITRE LE DOCTEUR PAGLIANO

MÉDECIN DES HOPITAUX DE MARSEILLE

A MON MAITRE LE DOCTEUR PLUYETTE

CHIRURGIEN CONSULTANT DES HOPITAUX DE MARSEILLE

A MON AMI ÉMILE BLACHETTE

A MON AMI LE DOCTEUR A. BLACAS

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX ET DE L'ÉCOLE DE MARSEILLE

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VEDEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage respectueux.

A MON JURY DE THÈSE

W. AUBE.

L'OUABAINÉ

SON USAGE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE

INTRODUCTION

Le sujet que nous nous sommes permis d'entreprendre n'est certes pas nouveau, puisque bien d'autres avant nous en ont parlé, et qu'un de nos amis Henry Faucheux, de Marseille, a fait une thèse sur « L'insuffisance aiguë du cœur gauche et son traitement par le strophanthus » l'an dernier, dans cette même Faculté.

Néanmoins, ayant expérimenté pendant près de trois ans ce médicament avec notre maître, M. le docteur Pagliano, médecin des hôpitaux de Marseille, à qui nous devons le sujet de notre thèse et que nous tenons à remercier de toute l'affection et de toute la bienveillance qu'il nous a toujours témoignées, nous avons essayé d'apporter et de préciser nos conceptions au sujet de l'ouabaine. Loin de nous la pensée d'en faire un tonicardiaque universel propre à toutes les affections du système circulatoire et de vouloir suppléer son emploi à celui de la digitale, mais notre but est d'essayer de rendre justice à ce médicament,

qui peut être d'un secours aussi efficace pour le médecin que son aînée : la digitale, et qu'on a considéré si dangereux jusqu'alors, pour ne pas dire mortel.

Nous essayerons, dans notre travail, d'indiquer ce qu'il est, son action physiologique, son étude clinique, ses indications, ses contre-indications et la manière de s'en servir.

Nous espérons ainsi le réhabiliter, le remettre à la place qu'il doit occuper réellement et vulgariser ainsi son emploi chez tous les praticiens.

CHAPITRE PREMIER

C'est au groupe des Apocynées, famille riche en poisons cardiaques que nous devons les strophantines. On rencontre ces plantes dans la zone intertropicale, sur la côte occidentale, dans la région centrale et même dans les régions orientales de l'Afrique. Elles se trouvent aussi aux Indes, à Ceylan, à Malacca, à Java, etc. (1).

Leurs propriétés toxiques ont été mises à profit depuis longtemps par les indigènes de ces contrées et c'est ainsi que les Pahouins se servent de ces plantes pour préparer le fameux poison d'Inée ou d'Onaye avec lequel ils préparent leurs flèches (2).

Parmi les Apocynées toxiques il faut encore citer l'Oua-baïo, arbre dont le bois et surtout les racines servent à l'obtention de l'extrait toxique utilisé par les Somalis pour empoisonner leurs flèches.

Le premier savant qui s'occupa d'une façon vraiment scientifique de la toxicité des Apocynées fut Fraser d'Edimbourg qui signala dans le *Strophantus Kombé*, en 1872 (3), la présence d'un glucoside auquel il donna le nom

(1) RICHAUD (A.). *Archives internationales de pharmacodynamie et théorapie*, vol. XXV, fasc. III-IV, 1920.

(2) PÉLIKAN (E.). Sur un nouveau poison du cœur provenant de l'Inée ou de l'Ouaye et employé au Gabon comme poison des flèches. *C. R. Ac. Sc.*, 1865, LX, p. 1209.

(3) FRASER. *Proceed of the Royal Society Edimburg*, t. VII, p. 99, 1872.

de Strophantine. Un peu plus tard, Hardy et Gallois faisaient une communication à ce sujet (4).

Onze ans après, Catillon reprenait la question en faisant connaître quelques propriétés de la strophantine (5), mais sans en indiquer la préparation.

Enfin ce fut Arnaud qui nous apporta les connaissances chimiques précises que nous possédons à l'heure actuelle sur ces différents poisons. Dans la première de ses communications (6), il nous donne une formule chimique du glucoside qu'il a extrait du bois d'Ouabaïo ($C^{30}H^{46}O^{12}$). Dans la deuxième (7), il étudie la composition élémentaire de la Strophantine cristallisée extraite du *Strophantus Kombé*, dont il nous donne la formule chimique également ($C^{31}H^{48}O^{12}$) et rapprochant ces deux formules, il conclut en disant: « Les deux substances si voisines paraissent posséder un noyau central commun, peut être en est-il de même pour toute une série de poisons cardiaques peu étudiés en général ».

A. Richaud enfin, dans une étude très approfondie de pharmacodynamie comparée (8) apporte, à la question, des données très intéressantes en cherchant les différences chimiques et les effets physiologiques de l'Ouabaïne et de la Strophantine.

Nous nous permettons de transcrire quelques passages de son étude pour montrer aussi bien au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique, les différences qui peuvent exister entre ces deux glucosides.

(4) HARDY-GALLOIS. *C. R. Ac. Sc.* t. LXXXIV, p. 261, 1877.

(5) CATILLON. *Arch. de Pharmacie*, t. III, p. 100, 1888.

(6) ARNAUD. *C. R. Acad. Sc.*, 3 avril 1888, t. CVI, p. 11.

(7) ARNAUD. *C. R. Acad. Sc.*, 16 juillet 1888, t. CVII, p. 179.

(8) RICHAUD (A.). *Archiv. Intern. de Pharmacodynamie et Thérapie*, vol. XXV, fasc. III-IV, 1920.

CHAPITRE II

CARACTÈRES CHIMIQUES

1° *L'ouabaine*. — Ce corps se présente sous la forme de lames transparentes, d'aspect nacré, de forme rectangulaire, excessivement minces. Toutefois, si la cristallisation s'est effectuée lentement, les cristaux sont beaucoup plus épais et deviennent opaques. L'ouabaine est peu soluble dans l'eau 1/50 à 8°, mais très soluble dans l'eau chaude. Son degré de solubilité est très marqué dans l'alcool, mais elle reste insoluble dans l'éther et le chloroforme.

L'ouabaine cristallisée absorbe facilement l'humidité de l'eau, sans pourtant tomber en déliquescence. Son point de fusion est difficile à obtenir exactement. Vers 180° elle prend en effet l'état pâteux en brunissant et en laissant dégager des bulles gazeuses. Vers 200° elle entre en pleine fusion.

L'ouabaine dévie à gauche la lumière polarisée. Enfin, sous l'influence des acides étendus à l'ébullition, elle se dédouble en donnant naissance à un sucre réducteur : elle précipite de ses dissolutions aqueuses concentrées par le tannin.

2° *La strophanthine*. — C'est une substance blanche, très amère, parfaitement cristallisée en paillettes groupées autour d'un centre présentant un aspect micacé, rappelant

un peu, d'après Arnaud, celui de l'iodure de cadmium, surtout en suspension dans l'eau. Les cristaux très spongieux retiennent facilement l'humidité par inhibition; la strophantine forme en effet un hydrate, mais cet hydrate perd son eau dans le vide sec ou même quand il est séché à l'air. La strophantine est peu soluble dans l'eau (1/43). Elle est soluble dans l'alcool mais insoluble dans l'éther, le sulfure de carbone et la benzine. La strophantine dévie à droite le plan de lumière polarisée en solution aqueuse à 2 p. 100, c'est-à-dire en solution saturée.

Comme l'ouabaïne, elle est hydrolysée par les acides dilués et chauds en donnant un sucre réducteur; comme l'ouabaïne elle précipite de ses solutions concentrées par le tannin.

En résumé, il résulte des recherches que nous venons d'exposer:

1° Que le glucoside cristallisé, autrement dit qui communique aux extraits de strophantus leurs propriétés toxiques, n'est pas le même dans tous les cas, c'est-à-dire dans les diverses espèces du genre *strophantus*.

2° Que ce glucoside répond tantôt à la formule ($C^{30}H^{46}O^{12}$) qui est celle de l'ouabaïne, tantôt à la formule ($C^{31}H^{48}O^{12}$) qui est celle de la strophantine proprement dite.

On voit par là même que les différences chimiques entre ces deux produits sont très minimales et ne pouvant s'adresser à des procédés chimiques seuls pour différencier le glucoside levogyre (ouabaïne) du dextrogyre (strophantine). Richaud alors s'est adressé aux épreuves physiologiques pour essayer d'en tirer les caractères et les propriétés de chacun d'eux.

CHAPITRE III

CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES

Successivement employant comme animaux de laboratoire la grenouille, le chien et le lapin, il est arrivé aux mêmes résultats dans ses expérimentations sur l'action de la strophantine et de l'ouabaine. Avec le cœur du lapin il eut une légère différence et voici les conclusions qu'il en a tirées :

« Ni les expériences sur la grenouille, ni les expériences sur le chien ne permettent de différencier rigoureusement les deux types de corps. Le cœur du lapin au contraire nous a semblé se comporter différemment à l'égard de la strophantine et de l'ouabaine. Dans les deux cas, on observe une première phase traduisant l'action cardiotonique du médicament à laquelle succède une phase d'irrégularité traduisant l'action toxique exercée par la substance sur le cœur, mais tandis qu'avec la strophantine cette deuxième phase consiste dans des alternances séparées les unes des autres par des périodes de pauses diastoliques, se reproduisant jusqu'à la mort définitive du cœur, avec l'ouabaine, la phase des irrégularités revêt la forme d'une tachy-arythmie sans caractères spécifiques ».

En résumé, nous pouvons conclure qu'au point de vue cœur les résultats fournis par l'ouabaine et la strophantine sont à peu près identiques : à savoir qu'elles agissent

toutes deux sur le tonus et la contractilité cardiaque en amenant un renforcement de la systole et un ralentissement des pulsations. Mais en thérapeutique, si nous avons préféré l'action de la première à la seconde, c'est que nous avons trouvé, comme du reste l'a relaté le professeur Vaquez dans plusieurs de ses travaux, que l'ouabaïne était moins toxique pour l'homme et nous avons préféré son emploi à celui de la strophanthine.

Du reste, l'action de l'ouabaïne n'agirait pas seulement sur le cœur, elle serait mise à profit par les vaisseaux (avantages sur la digitale) en même temps qu'elle aurait une affinité beaucoup plus marquée pour le cœur gauche que pour le cœur droit (9).

La strophanthine et l'ouabaïne ont un pouvoir incontestable sur le rein et en même temps que cardiotoniques elles sont vraiment des diurétiques aussi bien cardiaques que rénaux.

Nos observations montrent nettement ce pouvoir en même temps que le peu de nocivité de ces substances sur le rein; à la suite des injections d'ouabaïne que nous avons pratiquées, s'il n'en existait pas auparavant, nous n'avons jamais eu l'occasion de trouver la présence d'albumine, même à faibles doses, dans les urines que nous avons fait examiner.

(9) PAGLIANO (V.). Note sur les effets remarquables de l'ouabaïne dans les affections cardiaques, sur action sur la fincité et la contractilité du cœur gauche. *Communication au Comité médical de Marseille*, fév. 1920.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE : INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

L'étude clinique de l'ouabaine dérive tout naturellement de l'étude physiologique que nous venons de faire d'elle. Et nous l'avons employée chaque fois qu'un myocarde nous donnait l'impression clinique de ne pouvoir fournir l'effort qui lui était nécessaire alors pour vaincre une asystolie établie. Sa propriété de ne pas s'accumuler dans l'organisme, de n'amener aucun trouble rénal, d'agir sur les vaisseaux, nous l'a faite préférer à la digitale chaque fois que celle-ci aurait dû être employée longtemps et que le sujet n'aurait pu supporter les accumulations successives de ce médicament.

Nous l'avons donnée encore dans ces dilatations du cœur où la digitaline restait impuissante à amener une amélioration quelconque mais où l'ouabaine, grâce à son affinité pour le ventricule gauche et les vaisseaux, venait apporter au myocarde une force suffisante pour vaincre cette hypoasystolie qui mettait la vie du sujet en jeu et qu'elle seule pouvait abattre en renforçant les systoles cardiaques et en amenant une véritable crise urinaire qui facilitait la résorption des œdèmes et de toutes les toxines que le sujet n'avait pas éliminées depuis longtemps et qui étaient encore pour lui un danger d'urémie.

Et tout naturellement nous nous sommes adressés à tou-

tes les maladies chroniques du myocarde dans lesquelles le ventricule gauche était surtout en jeu : myocardites chroniques par artério-sclérose, cardionéphroscléroses.

Si, parfois, au milieu de ces observations on en trouve quelques-unes qui se rapportent aux maladies valvulaires proprement dites, c'est que, pour la plupart, la digitale n'avait pas agi chez les malades porteurs de ces lésions et que nous avons essayé comme dernière ressource l'ouabaine qui nous avait donné de si merveilleux résultats dans les cas antérieurs.

En somme, c'est suivant les caractères de chaque asystolie que tel ou tel médicament doit être employé. Y a-t-il trouble dans le rythme cardiaque et est-il dû à la conductibilité ou à l'excitabilité du myocarde, la digitale donnera certainement d'excellents résultats, mais si le tonus et la contractilité sont en jeu, celle-ci ne fournira rien et le cœur continuera à s'épuiser : l'ouabaine seule amènera un résultat par son emploi. Si la tonicité et l'excitabilité du myocarde étaient toutes deux en défaut, nous croyons qu'une association de médicaments pris alternativement donnerait les résultats les plus appréciables. C'est ainsi qu'après avoir relevé la puissance musculaire du cœur par un traitement approprié (ouabaine), nous continuerions par la digitale dont les propriétés nous serviraient à combattre les arythmies qui nous indiqueraient un défaut dans l'excitabilité du myocarde, défaut sur lequel l'ouabaine n'agirait en rien.

A côté de ces indications sur lesquelles nous avons suffisamment insisté, nous parlerons aussi des cas où l'ouabaine ne doit pas être employée. Il ne suffit pas en effet d'avoir une déficience musculaire cardiaque pour employer ce médicament énergique, il faut avant de s'en servir, s'entourer de toutes les garanties nécessaires. En

effet la nouvelle tonicité qu'obtiendra le myocarde à la suite d'injections d'ouabaïne sera nulle et même dangereuse si des obstacles périphériques : vaisseaux, foie, reins venaient apporter une barrière à la contraction cardiaque et le cœur risquerait même de se « tétaniser » sur ces obstacles. Aussi un des premiers soucis sera-t-il de se rendre compte le plus exactement et le plus scientifiquement possible de tous ces dangers. Par la palpation seule du pouls il est bien difficile et il faut être vraiment expert pour juger de l'hypertension ou de la tension minima de tel sujet. Grâce à l'oscillomètre de Pachon, nous sommes arrivés à être renseignés à ce sujet et chaque fois que nous avons trouvé une différence de tension que nous ne jugions pas suffisante, nous avons cru bon de nous abstenir pour ne pas fatiguer davantage le cœur que nous voulions soulager.

Avant de mettre alors notre médicament à l'œuvre, nous essayâmes tout ce qui était en notre pouvoir pour diminuer cette résistance périphérique à laquelle nous nous heurtions : ventouses scarifiées sur la région hépatique si nous avions affaire à un foie congestionné, même traitement sur la région lombaire si le rein était pris en même temps que nous facilitions l'élimination par des purges et un diurétique purement rénal (théobromine).

Souvent même, nous avons été amenés à pratiquer chez nos malades de larges saignées (300-400 grammes) avant d'employer l'ouabaïne ; nous devons dire que la plupart du temps la différence de tension était équilibrée par cette intervention et que nous pouvions employer avec succès le médicament qui auparavant aurait pu être dangereux pour le patient.

Une autre contre-indication aussi formelle que la première à l'emploi de l'ouabaïne serait les maladies en évo-

lution de l'endocarde (endocardite aiguë rhumatismale, endocardite infectieuse, etc.) ou les affections valvulaires amenant un rétrécissement trop marqué des orifices (rétrécissement aortique et rétrécissement mitral en particulier). Dans ces cas-là en effet, la formation de caillots mobilisés par l'effet puissant de l'ouabaine pourrait amener des embolies et même dans certains cas le cœur pourrait être bloqué par des caillots eux-mêmes qui viendraient obstruer l'orifice auriculo-ventriculaire. Cela nous est arrivé une fois dans un cas de rétrécissement très prononcé de l'orifice mitral (observation n° 4).

Nous croyons qu'alors, au lieu d'employer l'ouabaine d'une façon aussi énergique que par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, on peut recourir à l'ingestion stomacale dont l'action est plus longue, mais qui présente l'avantage d'être moins brutale.

Nous avons réuni une vingtaine d'observations de malades traités par l'ouabaine, nous en donnons ici quelques-unes pour donner un aperçu plus vivant des résultats obtenus.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION PREMIÈRE

(Personnelle)

Myocardite chronique par artério-sclérose. — Dilatation du ventricule gauche. —
Forte amélioration. — Rechute et nouvelle amélioration.

M. A..., 60 ans, ménagère, entre à l'Hôpital de la Conception, le 27 juin 1917, pour suffocations intenses.

Malade depuis trois mois, elle présente de l'œdème des membres inférieurs avec congestion de la face, des urines rares (300 grammes par vingt-quatre heures), une dyspnée marquée au moindre effort, aucune température. A l'auscultation le cœur à des bruits très sourds avec tendance à l'embryocardie ainsi qu'une forte arythmie; le pouls rapide et hypertendu donne, à l'oscillomètre de Pachon, les chiffres suivants: Tmx: 19; Tmn: 10; le foie est gros dépassant de deux travers de doigt les fausses côtes; il est douloureux à la palpation, M. A... a un teint subictérique.

Traitée par la digitale en ville pendant un mois, la malade n'a jamais été améliorée: ce médicament pourtant lui a été appliqué après des tentatives successives pour décongestionner son foie et ses reins (purges au calomel, ventouses scarifiées sur la région hépatique et la région lombaire, cachets de théobromine, etc.).

Comme traitement d'entrée à l'hôpital elle reçoit une saignée de 250 grammes et peu après une purge drastique en même temps qu'elle est mise à la diète lactée. La malade est améliorée pendant quelques jours mais ayant mangé en cachette et ne voulant pas rester au repos malgré les ordres donnés, elle est reprise d'une forte dyspnée.

15 juillet. — Les suffocations augmentent, les bruits du cœur sont toujours très sourds, l'arythmie prononcée, le pouls est rapide, peu hypertendu (Tmx 18, Tmn 9). La différence des tensions nous semblant suffisante nous faisons une injection intra-musculaire d'ouabaïne d'Arnaud (1/4 milligr.), additionnée de quelques milligrammes de chl. de cocaïne. Le soir, la température atteint 38°2 et la diurèse, pas plus abondante que dans la matinée (320 gr.).

16 juillet. — Nous pratiquons de nouveau une injection intra-musculaire d'Arnaud (1/4 milligr.). L'auscultation du cœur est identique à celle de la veille; le soir la température qui était redevenue normale dans la matinée, est remontée à 38°3, les urines ont un peu augmenté (550 gr.).

17 juillet. — Nouvelle injection intra-musculaire d'ouabaïne (demi milligramme), les bruits du cœur sont déjà moins sourds, l'arythmie moins marquée, la diurèse a formidablement augmenté (4 litres un quart), la malade se sent mieux: les suffocations ont presque disparu et son foie beaucoup moins douloureux n'est plus perceptible au-dessous des fausses côtes.

18 juillet. — L'amélioration persiste avec diminution de la diurèse (1 litre un quart); Tmx, 17; Tmn, 8.

Jusqu'au 21 juillet, le même état se maintient; à cette date la malade se sent tout à fait bien, l'auscultation fait entendre des bruits du cœur bien frappés, les urines sont maintenues en quantité (1 litre un quart); on permet à la malade de se lever quelques instants dans la journée.

De cette date jusqu'au 17 août, aucun fait important à signaler : M. A... va et vient dans la salle sans dyspnée et sans œdème des membres inférieurs à la suite des légers exercices auxquels elle se livre (promenades dans le jardin, menus soins du ménage, etc.).

17 août. — Les troubles réapparaissent aussi bien au point de vue cardiaque qu'au point de vue hépatique ; nos efforts se portent d'abord du côté de son foie que nous essayons de décongestionner (purge au calomel, ventousés scarifiées). Les urines sont rares (trois quarts de litre en vingt-quatre heures). Tmx, 17 ; Tmn, 12 (probablement due à la congestion du foie).

18 août. — La tension a diminué : Tmx, 17 ; Tmn, 10. Une injection intra-musculaire d'ouabaïne (demi milligramme) est pratiquée ; le soir la température est de 38°5 ; la quantité d'urines n'a pas augmenté (trois quarts de litre).

19 août. — Crise urinaire : 2 litres un quart ; température revenue à la normale : 37°1. Le cœur et le foie restent dans le même état.

20 août. — Même état. Injection d'ouabaïne (un quart de milligramme) par voie intra-veineuse. Température vespérale : 40°2 ; les urines sont de trois quarts de litre.

21 août. — Nouvelle crise urinaire (2 litres et demi) ; température redescendue à la normale : 37°3. Amélioration.

22 août. — Maintien de l'amélioration. Nouvelle injection d'ouabaïne (un quart de milligramme) par voie intra-veineuse. Le soir, nouvelle poussée de température : 40° générale.

23 août. — Température redevient normale (37°4) une décharge urinaire se produit (4 litres et demi). La malade se sent très soulagée, les signes fournis par l'auscultation sont très satisfaisants (bruits du cœur bien frappés, pas d'arythmie).

Tension à peu près normale: Tmx, 17; Tmn, 9.

La malade se maintient dans cet état pendant quelques jours. Au bout de deux semaines les signes cliniques restent satisfaisants ainsi que sa tension et sa diurèse, M. A... très améliorée, est envoyée dans un hôpital de convalescence.

OBSERVATION II

(Personnelle)

Cardio-sclérose avec dilatation du cœur gauche et œdème aigu du poumon. — Traitement par les injections intra-veineuses d'ouabaine. — Forte amélioration.

A. B..., 69 ans, tailleuse, entre à l'Hôpital de la Conception, le 18 septembre 1917, pour suffocations et gêne dans la marche. Elle est malade depuis quinze jours avec des crises successives de dyspnée accompagnées de crachats spumeux et rosés.

A son entrée, on constate, du côté pulmonaire, des râles très fins aux deux bases. Les bruits du cœur sont sourds et irréguliers; la pointe de cet organe fortement déjetée en dedans accuse une dilatation notable du ventricule gauche. Le poulx est petit et hypertendu. Tmx, 22; Tmn, 13. Une saignée d'urgence est pratiquée (400 grammes) en même temps que des applications de ventouses sur les bases du poumon: le soulagement est immédiat.

19 septembre. — On donne un purgatif drastique: la dyspnée reprend dans la journée et la quantité d'urine peu abondante (1 litre un quart). Comme à la suite du traitement appliqué la veille, la tension différentielle a été abaissée: Tmx, 20; Tmn, 11; nous faisons une injection d'ouabaine intra-veineuse de un quart de milligramme. Dans l'après-midi, vers 4 h. 30, la malade est reprise d'une nouvelle crise d'œdème aigu du poumon, avec sueurs froids.

des, crachats spumeux et rosés; cyanose des lèvres et des mains, etc. Nous faisons une nouvelle saignée et ordonnons une injection hypodermique de demi centigramme de chl. de morphine. La dyspnée cesse au bout de vingt minutes. Le soir, la quantité d'urines est 1 litre trois quarts, la malade a 38°3 de température.

20 septembre. — Le cœur est toujours arythmique avec des bruits mal frappés, le pouls rapide et les Tmx et Tmn identiques à celles de la veille. Les urines ont un peu augmenté: 1 litre trois quarts. Il y a moins de dyspnée et la cyanose a disparu mais l'œdème des membres inférieurs persiste. Nous faisons une injection intra-veineuse d'ouabaine (un quart de milligramme).

21 septembre. — Même état avec pourtant une légère diminution de l'œdème des membres inférieurs; la quantité d'urines émise en vingt-quatre heures est de 2 litres.

Du 21 au 25 septembre. — Pas de modification et comme la dyspnée se maintient nous pratiquons cette fois une injection d'ouabaine intra-veineuse de demi milligramme.

26 septembre. — Crise urinaire de 3 litres et demi. La malade se sent mieux; l'auscultation cardiaque donne de bons renseignements: Tmx, 17; Tmn, 9.

3 octobre. — Du 26 septembre au 3 octobre, la malade va de mieux en mieux chaque jour. La pointe du cœur qu'on trouvait en dehors du mamelon les premiers jours de la maladie a repris sa place normale. La diurèse est satisfaisante.

La malade, très améliorée, demande d'elle-même à rentrer chez elle et quitte l'hôpital.

OBSERVATION III

(Personnelle)

Myocardite chronique. — Insuffisance du cœur gauche. — Artério-sclérose généralisée. — Traitement par l'ouabaine intra-veineuse. — Amélioration.

H. B..., 64 ans, mineur, entre à l'Hôpital de la Conception, le 14 août 1917; il est malade depuis un mois et demi et se plaint de suffocations intenses. Il y a un œdème très marqué des membres inférieurs, les urines sont rares (un quart de litre en vingt-quatre heures); les bruits du cœur sont très sourds et à temps égaux. Il y a une forte arythmie. La pointe rejetée du côté du sternum indique une forte dilatation du cœur gauche. Les artères sont dures, le pouls est petit, irrégulier, mais non hypertendu; Tmx, 17; Tmn, 9. Aux poumons, nous notons une congestion assez forte aux deux bases, accompagnée de quelques râles bronchitiques. Il n'y a aucune cyanose de la face, ni des lèvres, ni des mains.

15 août. — Nous pratiquons la première injection intra-veineuse d'ouabaine (un quart de milligramme).

16 août. — Les bruits sont toujours sourds et l'arythmie se maintient; on perçoit un souffle qu'on ne peut localiser. La dyspnée est intense, les urines sont toujours très rares (demi litre en vingt-quatre heures). Tmx, 19; Tmn, 10.

17 août. — Nouvelle injection intra-veineuse d'ouabaine (un quart de milligramme). Le sujet n'éprouve aucune fatigue, la suffocation a diminué; l'augmentation des urines s'est légèrement faite sentir (1 litre), mais l'auscultation donne toujours les mêmes renseignements.

18 août. — La crise urinaire se produit (2 litres et demi), les bruits du cœur sont mieux frappés mais ils ont tou-

jours tendance à l'embryocardie; l'arythmie est moins forte et l'œdème des membres inférieurs a bien diminué.

19 août. — Le malade se sent tout à fait bien. La permission de se lever ne lui est donnée que huit jours plus tard. Il quitte alors le service. Nous l'avons revu plusieurs fois à la consultation des maladies de cœur qui a lieu chaque jeudi à l'Hôpital de la Conception; jusqu'en 1919, date à laquelle nous avons quitté les hôpitaux, aucune rechute ne s'était produite.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance du Dr Pagliano)

Maladie mitrale complète avec prédominance de rétrécissement. — Traitement par l'ouabaine intra-veineuse. — Mort.

H. C..., 62 ans, ménagère, entre à l'Hôpital de la Conception, le 21 février 1921, pour suffocations intenses. Il y a œdème des membres inférieurs; les urines sont rares (demi-litre en vingt-quatre heures).

Vu la forte dyspnée du sujet une saignée d'urgence est pratiquée, elle n'apporte aucun soulagement à la malade. A l'auscultation, les bruits du cœur sont très sourds et très irréguliers. Tmx, 11; Tmn, 5.

Le docteur Pagliano pratique une injection intra-veineuse d'ouabaine de un quart de milligramme; la malade meurt dix minutes après l'injection.

L'autopsie est pratiquée le surlendemain; elle montre un cœur tétanisé en diastole et rempli de caillots obstruant l'orifice auriculo-ventriculaire gauche. Celui-ci est tellement diminué de calibre qu'il est impossible de pouvoir le traverser avec un crayon de taille normale.

OBSERVATION V

(Personnelle)

Insuffisance mitrale. — Dilatation du cœur gauche. (Traitements antérieurs à la digitaline n'ayant amené aucun résultat). — Injection intra-veineuse d'ouabaine. — Forte amélioration.

M. B..., 52 ans, ménagère, entre à l'Hôpital de la Conception, le 6 avril 1917. Malade depuis deux mois, elle se plaint surtout de suffocations violentes et de quelques hémoptysies. A l'auscultation, on entend un souffle systolique très fort à la pointe se propageant jusque dans l'aiselle; mais ce qui domine surtout c'est une arythmie et une tachycardie énormes presque constantes avec des bruits assourdis dominant nettement l'impression d'un ventricule gauche, très dilaté et d'un myocarde peinant énormément. Les urines sont rares. Tmx, 16; Tmn, 9.

Comme depuis un an deux mois la malade a été traitée par la digitaline qui n'a amené aucun résultat, nous pratiquons immédiatement une injection intra-veineuse de un quart de milligramme d'ouabaine.

7 avril. — Les urines ont augmenté en quantité (1 litre et demi), la malade est moins suffoquée.

8 avril. — Nouvelle injection d'ouabaine intra-veineuse (demi milligramme) la diurèse est à ce jour de 2 litres un quart; à l'auscultation les bruits du cœur sont beaucoup moins sourds; la malade se sent tout à fait bien.

10 avril. — La malade commence à se lever, va et vient dans la salle. Une semaine plus tard elle retourne chez elle entièrement satisfaite de son traitement.

CHAPITRE VI

DES DIFFÉRENTS MODES D'EMPLOI DE L'OUABAÏNE

Jusqu'à maintenant le mot seul d'ouabaïne ou de strophantine dans la bouche d'un médecin un peu osé semblait être un arrêt de mort. Il semble qu'actuellement à la suite des indications et des contre-indications qui ont été précisées par un des maîtres de la cardiologie contemporaine le professeur Vaquez et son élève, le docteur Lutembascher, ce tonocardiaque peut avoir trouvé son emploi à côté de la digitale. Et si des erreurs ont été commises au début, ce qui arrive malheureusement trop souvent lorsqu'on commence à faire l'expérimentation d'un médicament actif, il ne doit pas rester néanmoins inemployé, car il peut rendre de grands services.

Nous avons successivement employé l'ouabaïne ou la strophantine soit en ingestion stomacale, soit en injection intra-musculaire ou intra-veineuse.

Par la bouche, nous avons estimé que le strophantus de Catillon répondait à nos desiderata et c'est par dose de trois à quatre pilules par jour que nous avons traité nos malades, soit uniquement par ce mode de médication si cela était suffisant, soit pour continuer un traitement de soutien après des injections intra-musculaires ou même intra-veineuses d'ouabaïne.

Pour la voie intra-musculaire, nous nous sommes servis de l'ouabaïne cristallisée d'Arnaud, additionnée de quelques milligrammes de chlorhydrate de cocaïne qui ne nuisaient en rien à la valeur du médicament mais qui permettaient aux malades de n'avoir pas à supporter les douleurs qu'entraîne dans cette voie l'injection de ce médicament. Nos piqûres ont toujours été faites très profondément, en plein muscle et nous n'avons jamais eu à nous plaindre de cette méthode. Cette manière même d'administrer l'ouabaïne nous a rendu de grands services chez les malades dont nous voulions « tâter » la sensibilité à ce glucoside. Elle nous a souvent servi aussi à « réactiver » nos malades, c'est-à-dire à rendre la tonicité de leur myocarde plus apte à l'action de la digitaline.

Enfin, dans les cas vraiment aigus où il fallait agir très rapidement, après nous être entourés de toutes les garanties nécessaires dont nous avons parlé, nous nous sommes adressés aux injections intra-veineuses. Inutile de parler de la technique, connue actuellement de tous les médecins, qu'il nous suffise de dire que l'ouabaïne est extrêmement douloureuse pour les tissus cellulaires et que la moindre goutte qui serait égarée en dehors de la veine procurerait au malade une douleur très vive et une inflammation assez forte de toute la périphérie. Aussi faudra-t-il pratiquer son injection aussi aseptiquement et aussi minutieusement que pour une injection de novarsénobenzol. Si par hasard un accident de ce genre venait à se produire, il faudrait avoir recours aux pansements humides très chauds qui amèneraient en quelques jours une guérison complète.

La dose d'un quart de milligramme est à peine efficace, mais elle sert d'étape au traitement qui va être poursuivi. Le demi milligramme sera la dose du traitement réel. Chaque injection sera pratiquée de vingt-quatre heures en

vingt-quatre heures. Leur nombre ne dépassera pas quatre à cinq au maximum. Il sera du reste suffisant pour amener un résultat appréciable.

Naturellement, on ne peut pas donner une règle entièrement fixe pour tous les cas, dans chacun d'eux, le praticien devra être juge.

Du reste, la tension et la quantité d'urines éliminée guideront la conduite du médecin; l'auscultation et les symptômes cliniques lui indiqueront le maintien du traitement, son augmentation ou sa suppression. S'il y a lieu, naturellement, il continuerait à soigner son malade par la digitale.

CONCLUSIONS

I. — L'ouabaïne n'est pas un succédané de la digitale, mais complète son action, puisque la première ne s'adresse qu'à la contractilité et à la tonicité du myocarde, tandis que la seconde ne s'adresse qu'à son excitabilité et à sa conductibilité.

II. — Ses contre-indications sont données par le diagnostic des lésions auxquelles on a affaire et aux résistances périphériques qui pourraient amener une tétanisation du myocarde.

III. — Son mode d'emploi est fort simple, et le traitement doit être tenté, même dans les cas désespérés, surtout si la digitale donnée convenablement n'a pas amené de résultats antérieurs.

IV. — Avant d'employer l'ouabaïne par voie intra-veineuse, on devra, par prudence, commencer par les injections intra-musculaires, à moins d'indications urgentes.

BIBLIOGRAPHIE

ARNAUD. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 31 décembre 1888, 24 janvier, 25 avril, 2 mai, 6 juin, 27 juin 1898.

BAGINSKI. — De la strophantine dans les troubles de compensation cardiaque. *Archiv. f. Kinderheilkunde*, nov. 1915.

BARAIGE (E.-J.). — Contribution à l'étude de l'ouabaine d'Arnaud. *Thèse Limoges*, 1920.

BLONDEL (M.). — *Bulletin général de thérapeutique*, 5 févr. 1888.

CATHELINÉAU. — *Thèse de pharmacie*, Paris, 1890.

CHAUFFARD, TROISIER (Jean). — Effets utiles et dangers des injections de strophantine. *Société méd. hôp.*, 2 avril 1909, p. 700.

CASTAIGNE (J.). — *Journal médical français*, mai 1918.

— *Paris médical*, mai 1918.

CLARK. — Mode d'action de la strophantine sur le tissu cardiaque. *Journal of pharmacology and experimented therapeutic*, janvier 1914.

— Intravenous use of strophantus with regular and inequal pulse rythmus. *American journal of medical sciences*, Philadelphie, sept. 1914.

- Influence of temperature on action of strophantine on anormalian heart. *Journal of pharmacology and experi-therapeutic*, sept. 1914.
- DANIELOPOLU. — Action de la digitale sur la tension artérielle chez les hypertendus. *Archiv. maladies de cœur*, 1917.
- DUFOUR et SEMELAIGUE. — *Journal des praticiens*, janvier 1920.
- ESMEIN (Ch.). — Traitement par l'ouabaïne des grandes dilatations cardiaques avec rythme couplé. *Revue de médecine*, 1920.
- FAUCHEUX (H.). — Insuffisance aiguë du cœur gauche et son traitement par le strophantus. *Thèse Montpellier*, 1920.
- FISSINGER (Ch.). — *Journal des praticiens*, mai 1918.
— *Archives des maladies de cœur*, oct. 1918.
- LANDRY (Ch.) et LECOMTE. — *Archives des maladies de cœur*, mai 1919.
- LENCLOS (A.). — Ouabaïne cristallisée d'Arnaud en thérapeutique cardiaque. *Thèse Lille*, 1919.
- LUTEMBASCHER. — *Archives maladies de cœur*, avril 1916.
— *Archives maladies de cœur*, mai 1918.
- MAIRET, COMBEMALE et GROGNIER. — Recherches sur l'action physiologique du strophantus et sur le mécanisme de cette action. *C. R. Soc. biologique*, 1887.
- MALLIÉ. — *Journal médical de Bordeaux*, août 1916.
- Mission Revoil*, Ministère Instruction Publique, 1882.
- POLAILLON et CORNILLE. — Etude physiologique sur les effets toxiques de l'Inye. *Archiv. physiologiques et path.*, p. 580, 1872.
- RICHARDS and WOOD. — Action de la strophantine sur la sécrétion surrénale. *Journal of pharmacology and exp. therap.*, janvier 1915.

SIMICI. — *Archives des maladies de cœur*, mai 1919.

VAQUEZ et LUTEMBASCHER. — *Bulletin de l'Académie de médecine*, 20 mars 1917.

- *Archives des maladies de cœur*, avril 1917.
- *Archives des maladies de cœur*, août 1917.
- *Archives des maladies de cœur*, oct. 1917.
- *Paris médical*, mai 1918.

Vu et permis d'imprimer.
Montpellier, le 4 mai 1921.
Le Recteur,
Jules COULET.

Vu et approuvé.
Montpellier, le 3 mai 1921.
Le Doyen,
E. DERRIEN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!
